

L Number	Hits	Search Text	DB	Time stamp
1	120	(514/772.5).ccls.	USPAT; US-PGPUB	2003/03/03 12:22
2	38024	growth adj factor or tgfs3 or bmp3 or fgfs3 or igfs3 or egfs or hgfs3 or pdgfs3	USPAT; US-PGPUB	2003/03/03 12:49
3	2	((514/772.5).ccls.) and (growth adj factor or tgfs3 or bmp3 or fgfs3 or igfs3 or egfs or hgfs3 or pdgfs3)	USPAT; US-PGPUB	2003/03/03 12:24
4	17458	(424/486;514/12,21;530/350,351,395,397,399)	USPAT; US-PGPUB	2003/03/03 12:25
5	64666	pvp or vinyl adj pyrrolidone or vinylpyrrolidone or polyvinylpyrrolidone or povidone or pyrrolidinone	USPAT; US-PGPUB	2003/03/03 13:42
6	2629	((424/486;514/12,21;530/350,351,395,397,399) and (pvp or vinyl adj pyrrolidone or vinylpyrrolidone or polyvinylpyrrolidone or povidone or pyrrolidinone)	USPAT; US-PGPUB	2003/03/03 12:26
7	1388	(growth adj factor or tgfs3 or bmp3 or fgfs3 or igfs3 or egfs or hgfs3 or pdgfs3) and (((424/486;514/12,21;530/350,351,395,397,399).ccls.) and (pvp or vinyl adj pyrrolidone or vinylpyrrolidone or polyvinylpyrrolidone or povidone or pyrrolidinone)	USPAT; US-PGPUB	2003/03/03 12:26
8	166	growth adj factor or tgfs3 or bmp3 or fgfs3 or igfs3 or egfs or hgfs3 or pdgfs3) same (pvp or vinyl adj pyrrolidone or vinylpyrrolidone or polyvinylpyrrolidone or povidone or pyrrolidinone)	USPAT; US-PGPUB	2003/03/03 12:27
9	13938	growth adj factor or tgfs3 or bmp3 or fgfs3 or igfs3 or egfs or hgfs3 or pdgfs3	EPO; JPO; DERWENT	2003/03/03 12:49
10	11692	pvp or vinyl adj pyrrolidone or vinylpyrrolidone or polyvinylpyrrolidone or povidone or pyrrolidinone	EPO; JPO; DERWENT	2003/03/03 12:50
11	22	(growth adj factor or tgfs3 or bmp3 or fgfs3 or igfs3 or egfs or hgfs3 or pdgfs3) and (pvp or vinyl adj pyrrolidone or vinylpyrrolidone or polyvinylpyrrolidone or povidone or pyrrolidinone)	EPO; JPO; DERWENT	2003/03/03 12:50
12	8122	(pvp or vinyl adj pyrrolidone or vinylpyrrolidone or polyvinylpyrrolidone or povidone or pyrrolidinone).clm.	USPAT; US-PGPUB	2003/03/03 13:43
13	72	((growth adj factor or tgfs3 or bmp3 or fgfs3 or igfs3 or egfs or hgfs3 or pdgfs3) and (((424/486;514/12,21;530/350,351,395,397,399).ccls.) and (pvp or vinyl adj pyrrolidone or vinylpyrrolidone or polyvinylpyrrolidone or povidone or pyrrolidinone))) and ((pvp or vinyl adj pyrrolidone or vinylpyrrolidone or polyvinylpyrrolidone or povidone or pyrrolidinone).clm.)	USPAT; US-PGPUB	2003/03/03 13:43

Added 0, 13:00:03  
72  
33-0002

Set	Items	Description
S1	39231	PVP OR VINYL (W) PYRROLIDONE OR VINYL PYRROLIDONE OR POLYVI- NYLPYRROLIDONE OR POVIDONE OR PYRROLIDINONE OR RN=9003-39-8
S2	428098	GROWTH (W) FACTOR?? OR TGF?? OR BMP?? OR FGF?? OR IGF?? OR EGF?? OR HGF?? OR PDGF??
S3	166	S1 AND S2
S4	66	S3 NOT (PY=2003 OR PC=US OR PC=EP OR PC=WO)
S5	49	RD S4 (unique items)
?		

3-3-399  
Checked 55  
3-3-2003

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-268907

(43) 公開日 平成8年(1996)10月15日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 38/22	ACK		A 6 1 K 37/24	ACK
31/65			31/65	
47/32			47/32	
47/36			47/36	

// (A 6 1 K 38/22 ACK

審査請求 未請求 請求項の数3 F D (全 5 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平7-100682

(22) 出願日 平成7年(1995)3月31日

(71) 出願人 000106324

サンスター株式会社

大阪府高槻市朝日町3番1号

(72) 発明者 武村 あかね

大阪府茨木市小柳町13-17-502

(72) 発明者 松浦 昌宏

大阪府高槻市牧田町13-72-301

(72) 発明者 藤井 祐子

大阪府高槻市上土室2-10-1

(54) 【発明の名称】 歯周組織再生促進剤

(57) 【要約】

【目的】 歯周炎等によって破壊された歯周組織を再生するために用いる歯周組織再生促進剤の提供。

【構成】 細胞増殖因子とテトラサイクリン系抗生物質を配合した歯周組織再生促進剤。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 医薬上許容される担体と有効成分として細胞増殖因子及びテトラサイクリン系抗生物質を配合した歯周組織再生促進剤

【請求項2】 細胞増殖因子が血小板由来細胞増殖因子である請求項1記載の歯周組織再生促進剤

【請求項3】 医薬上許容される担体がキサンタンガム、アルギン酸ナトリウム、カルボキシヒニルポリマーから選ばれる1種以上を含有する請求項1又は2記載の歯周組織再生促進剤

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、歯周炎等によって破壊された歯周組織を再生するために用いる歯周組織再生促進剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術および課題】従来、歯周炎の治療法としては、主としてスケーリング等によりプラークを除去する方法が用いられ、また重症な場合には歯周外科処置がなされている。最近では抗生物質による化学療法が試みられているが、これらの療法は歯周炎の進行を阻止するには有効な方法ではあるものの、破壊された歯周組織を積極的に修復・再生させるものではない。

【0003】歯周組織は硬組織（歯根）と軟組織（歯肉）が歯根膜を介した線維性の強固な結合により附着するという他の組織にはみられない構造を有しているが、従来の方法では、歯根膜が再生する前に歯肉表面の上皮細胞が歯周ポケットを被覆してしまう（上皮のクローズ）ために、上皮組織と歯根の間に正常な結合組織が再生できず、強い結合が生じない。この為、容易に歯周ポケットが再形成され、ひいては歯周炎の再発と歯肉の退縮が高頻度に生じる。

【0004】これに対し、正常な線維性結合を再生させる方法として、（1）クエン酸による根面処理、（2）生体適合性の高いバリアー膜により上皮のクローズを抑制し、歯根膜再生のためのスペースを確保する誘導組織再生法（GTR法）や（3）細胞増殖因子の局所への適用が提案されている。しかし、（1）の方法は細胞に対する有害性、（2）の方法はバリアー膜を歯周ポケット部に外科的処置により配置する為、術者による成功率の差が大きいという問題点がある。（3）の方法は、（1）、（2）の問題点を克服しているものの、多量の投与によって生体へ既知の作用以外の副作用を与える可能性がある為、より効果的な投与条件を導き出す必要があり、投与量を減じてやる必要がある。

【0005】このような事情に鑑み、本発明者は、有効性、安定性、操作性の優れた歯周組織再生剤につき鋭意研究を重ねた。

## 【0006】

【課題を解決するための手段】本発明は、歯周組織を構

成する細胞の再生機能を促進する細胞増殖因子類とテトラサイクリン系抗生物質を同一担体中に配合してなる歯周組織再生促進剤を提供するものである。

【0007】細胞増殖因子は単独投与によっても、歯周病によって破壊された組織を再生する効果を有するが、テトラサイクリン系抗生物質を同時に投与することで、細胞増殖因子の活性を促進し、歯周組織の再生に相乗的な効果がえられることを見いだした。

【0008】本発明で用いる増殖因子には、血小板由来細胞増殖因子、上皮細胞増殖因子、インシュリン様細胞増殖因子等の増殖因子があり、特に血小板由来細胞増殖因子が望ましい。これらの増殖因子は、米国Genco社、米国Upstate Biotechnology社などから市販されており、容易に入手することができる。これらの配合量は血小板由来細胞増殖因子、上皮細胞増殖因子で0.01～0.1重量%、インシュリン様細胞増殖因子で0.1～1重量%が好ましい。

【0009】また、テトラサイクリン系抗生物質では、ミノサイクリン、ドキシサイクリンが望ましい。これらは、米国Sigma社等より市販されており、容易に入手できる。これらの配合量は、0.1～10重量%（力価）が好ましい。

【0010】本発明は、常法に従って、医薬上許容される担体と合してゲル剤や液剤などの剤型にすることができ、特に、医薬上許容される担体がキサンタンガム、アルギン酸ナトリウム、カルボキシヒニルポリマーから選ばれる1種以上を含有する場合、安定性に優れ好ましい。配合量は0.01～5.0重量%が好ましい。

【0011】かくして、本発明の歯周組織再生促進剤は、歯周外科処置、あるいは根面潜沢処置後の歯周ポケットに直接適用することにより使用できる。治療すべき症状、部位により適宜増減できるが、ペグチド量として1回1～数10μgの用量により所望の歯周組織再生効果が発揮される。

## 【0012】

【実施例】以下に実験例、実施例を挙げて本発明をさらに詳しく説明する。

## 【0013】

## （処方例1）

血小板由来細胞成長因子	1mg
ミノサイクリン	1 g
キサンタンガム	1 g
精製水	適量
全量	100 g

## （処方例2）

血小板由来細胞成長因子	1mg
ドキシサイクリン	1 g
アルギン酸Na	0.5g
精製水	適量
全量	100 g

3

(処方例3)

上皮細胞増殖因子	1mg
ミノサイクリン	1 g
アルギン酸Na	1 g
精製水	適量
全量	100 g

(処方例4)

上皮細胞増殖因子	1mg
ドキシサイクリン	1 g
カルボキシビニルセルロース	0.5 g
精製水	適量
全量	100 g

(処方例5)

インシュリン様細胞増殖因子	10mg
ドキシサイクリン	1 g
ポリビニルピリドン	1 g
精製水	適量
全量	100 g

(処方例6)

インシュリン様細胞増殖因子	10mg
ミノサイクリン	1 g
キサンタンガム	0.5 g
精製水	適量
全量	100 g

(処方例7)

血小板由来細胞成長因子	1mg
ミノサイクリン	1 g
カルボキシビニルポリマー	1 g
精製水	適量
全量	100 g

(処方例8)

血小板由来細胞成長因子	1mg
ドキシサイクリン	1 g
カルボキシビニルポリマ	0.5g
精製水	適量
全量	100 g

それぞれを秤取し、精製水を加え攪拌しゲル剤を製する。

【0014】試験例

(1) 歯根膜線維芽細胞増殖活性試験

(方法) 処方例1、3、5、7のゲル剤及び、対照として同様の処方で担体のみ(対照1)あるいは抗生物質単独で配合したもの(対照2)、細胞増殖因子単独で配合したもの(対照3)を1%牛胎児血清を含むグルベッコ変法MEM(DMEM)培地に10、000倍に希釈し、それらの細胞増殖活性を測定した。すなわち、ヒト由来の

4

歯根膜線維芽細胞を滅菌した牛の抜去歯から作成したデンチンブロック上に播植し、1週間後細胞をトリプシン溶液で剥離して細胞数を計測した。結果を表1に示す。

【0015】

【表1】

検体	細胞数(x10 <sup>4</sup> 個/cm <sup>2</sup> )
処方例1	対照1 3.3(100.0)
	対照2 3.5(106.1)
	対照3 4.7(142.4)
	検体 5.9(178.8)
処方例3	対照1 3.2(100.0)
	対照2 3.3(103.1)
	対照3 4.1(128.1)
	検体 5.2(152.5)
処方例5	対照1 3.8(100.0)
	対照2 3.8(100.0)
	対照3 4.1(107.9)
	検体 5.0(131.6)
処方例7	対照1 3.7(100.0)
	対照2 3.8(102.7)
	対照3 4.8(129.7)
	検体 5.7(154.1)

( ) 内は、各処方の対照1群を100とした値

表1の結果から明らかなように、各処方の希釈液は歯根膜線維芽細胞の増殖に対する促進作用を示した。

【0016】(2) イヌ歯肉剥離掻爬手術後の歯周組織再生過程に対する作用

(方法) イヌ歯肉剥離掻爬手術後の歯周組織再生過程に対する歯周組織再生促進剤処方各種の作用を病理学的定量法により検討した。ブラッシング等によって健常な歯周組織を確立した上下顎小白歯部に、常法にしたがって歯肉剥離掻爬手術を施した。この際、後の病理組織学的定量化の基準点とするため、歯槽骨の削除を実施する前後で、根面にクランチと呼ばれる基準点を付与した。検体は処方例で示した処方例1、3、5、7のゲル剤を投与し、対照として右側上下顎には同様の処方で担体のみ(対照1)あるいは抗生物質単独で配合したもの(対照2)、細胞増殖因子単独で配合したもの(対照3)を投与した。手術後は歯肉弁を復位し、縫合とバックによる保護を1週間施した。評価は術後4週目に被検部位を採取し、常法により組織標本を作成した後、顕微鏡下で接眼マイクrometerを用いて各部位間の距離を測定し、以下の基準で定量化した。結果を表2に示す。

【0017】

【数1】

5

6

1: 上皮のダウングロース率(%) =

$$\frac{\text{骨削除前のノッチ下縁から上皮の再根尖側までの距離}}{\text{骨削除の長さ}} \times 100$$

2: 線維性付着率(%) =

$$\frac{\text{線維が垂直および斜走する部分の長さ}}{\text{骨削除の長さ}} \times 100$$

【0018】

\* 10 \* 【表2】

検体	上皮のダウングロース率	線維性付着率
処方例1	対照1 10.6(100.0)	33.7(100.0)
	対照2 10.4(98.1)	34.7(103.0)
	対照3 10.2(96.2)	39.2(116.3)
	検体 9.5(89.6)	41.7(123.7)
処方例3	対照1 10.5(100.0)	35.2(100.0)
	対照2 10.3(98.1)	35.3(103.1)
	対照3 10.1(96.2)	38.5(109.4)
	検体 9.8(93.3)	39.7(112.8)
処方例5	対照1 10.8(100.0)	33.8(100.0)
	対照2 10.6(98.1)	35.1(103.8)
	対照3 10.4(96.3)	38.6(114.2)
	検体 9.9(91.7)	40.7(120.4)
処方例7	対照1 10.6(100.0)	33.7(100.0)
	対照2 10.2(96.2)	34.0(100.9)
	対照3 10.1(95.3)	38.2(113.3)
	検体 9.8(92.5)	41.7(123.7)

( ) 内は、各処方の対照1群を100とした値

表2に示すごとく、各種処方では上皮のダウングロースを抑制するとともに、線維性付着率に対して明らかに促進作用を示した。

【0019】3) サル歯肉剥離掻爬手術後の歯周組織再生過程に対する作用

(方法) サル歯肉剥離掻爬手術後の歯周組織再生過程に対する歯周組織再生促進剤の作用を病理組織学的定量評価法により検討した。ブラッシング等により健康な歯周組織を確立した上下顎小白歯部に、常法に従って歯肉剥離掻爬手術を施した。この際、後の病理組織学的定量化の基準点とするため、歯槽骨の削除を実施する前後で、根面にノッチと呼ばれる基準点を付与した。検体は処方※40

新生セメント質の形成率(%) =

$$\frac{\text{ノッチ下縁から新生セメント質の最歯冠側端までの距離}}{\text{セメントエナメル境からノッチ下縁までの距離}} \times 100$$

【0021】

【表3】

※例で示した処方例2、4、6、8のゲル剤を投与し、対照として右側上下顎には同様の処方で担体のみ(対照1)あるいは抗生物質単独で配合したもの(対照2)、細胞増殖因子単独で配合したもの(対照3)を投与した。手術後は歯肉弁を復位し、縫合とバックによる保護を1週間施した。評価は術後3ヶ月目に被検部位を採取し、常法により組織標本を作成した後、顕微鏡下で接眼マイクロメーターを用いて各部位間の距離を測定し、以下の基準で定量化した。結果を表3に示す。

【0020】

【数2】

7		8	
検体		新生セメント質形成率(%)	
処方例2	対照1	23.3(100.0)	10
	対照2	24.2(103.8)	
	対照3	25.7(114.5)	
	検体	29.4(124.5)	
処方例4	対照1	20.9(100.0)	
	対照2	21.3(101.9)	
	対照3	23.1(110.5)	
	検体	25.9(123.9)	
処方例6	対照1	23.4(100.0)	
	対照2	24.6(105.1)	
	対照3	25.0(111.1)	
	検体	28.1(120.1)	
処方例8	対照1	23.2(100.0)	
	対照2	24.1(103.8)	
	対照3	25.8(112.0)	
	検体	25.9(115.9)	

表3に示すごとく、各種処方では新生セメント質の形成を顕著に促進した。

【0022】

【発明の効果】本発明によれば、操作性、安定性、有効性に優れた歯周組織再生促進剤が得られる。

( ) 内は、各処方の対照1群を100とした値

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

識別記号

序内整理番号

F1

技術表示箇所

A61K 31:05)